

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Excipientes para Formulação de DPI

Bernardo Ferreira da Silva Mecheiro Branco

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Excipientes para Formulação de DPI

Bernardo Ferreira da Silva Mecheiro Branco

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professor Doutor Paulo José Pinto Salústio

2019

Resumo

O ser humano utiliza diversas vias para administração de fármacos para tratamentos de diversas patologias. Uma dessas vias é a via pulmonar, a qual o Homem já utiliza há milhares de anos, através da inalação de substâncias que vão exercer ação farmacológica no organismo. Um dos tipos de dispositivos que foram desenvolvidos são os *Dry Powder Inhaler* (DPI's), ou seja inaladores de pó seco. Mas o fármaco utilizado neste tipo de dispositivos necessita de excipientes que permitirão uma melhor administração, resultando num efeito terapêutico mais eficiente. Estes excipientes têm uma função importante pois ditam se o fármaco é administrado eficazmente, o que influencia o seu efeito terapêutico. Nesta monografia será abordada a temática dos excipientes utilizados em DPI's, mais concretamente, lactose, manitol, glucose monohidratada, sorbitol, trealose, eritritol, ciclodextrinas, PLGA e hidroxiapatita.

Abstract

Humans use various routes for drug administration to treat various pathologies. One of these pathways is the pulmonary pathway, which humans have been using for thousands of years, through the inhalation of substances that will exert pharmacological action in the body. One of the types of devices that have been developed are Dry Powder Inhaler (DPI's), ie dry powder inhalers. But the drug used in such devices needs excipients that will allow better administration, resulting in a more efficient therapeutic effect. These excipients play an important role as they dictate whether the drug is administered effectively, which influences its therapeutic effect. This monograph will address the topic of excipients used in DPIs, namely lactose, mannitol, glucose monohydrate, sorbitol, trehalose, erythritol, cyclodextrins, PLGA and hydroxyapatite.

Índice Geral

Introdução	10
Pulmão e Via Pulmonar	10
Conceitos que Definem a Deposição Pulmonar	11
Equipamento de Teste	11
Ação Terapêutica a partir de DPI.....	12
O Papel dos excipientes	13
Propriedades Físico-Químicas e Engenharia de Partículas.....	14
Classes e Exemplos de Excipientes Utilizados	15
Requisitos para um bom excipiente	16
Inaladores de Pó Seco	17
Tipos de DPI's	17
Vantagens e Desvantagens dos Inaladores de Pó Seco.....	18
Objetivo	20
Materiais e Métodos	21
Discussão	22
Conclusão	34
Bibliografia.....	35

Índice de Figuras

Figura 1 – Anatomia do Trato Respiratório.....	10
Figura 2 – Multi Stage Liquid Impinger.....	12
Figura 3 – Next Generation Impactor.....	12
Figura 4 – Anatomia Pulmonar relacionada com locais de deposição	13
Figura 5 – Influência do tamanho da partícula na performance	17
Figura 6 – Influência da textura de superfície	18
Figura 7 – Modelos de DPI's.....	19
Figura 8 – Resultados obtidos comparativos entre modelo de cápsula e reservatório de salbutamol e budenosida lactose como transportador.....	23
Figura 9 – Dispersão de Glucagon com Lactose	24
Figura 10 – Fração de Partículas Finas entre diversos processos de produção de Lactose.....	24
Figura 11 – Resultados de várias misturas de acetona/água na formulação com manitol. Recovery: percentagem de dose recuperada; Emission: Percentagem dose emitida; FPF: Fração de Partículas Finas	25
Figura 12 – Percentagem de partículas de manitol relacionado com a FPF.....	26
Figura 13 – Diferença da forma de partícula, redonda e amorfa, na dispersão do fármaco	26
Figura 14 – Eficácia Terapêutica do fármaco quando Manitol é utilizado, demonstrando que não há influência na atividade antibiótica.....	27
Figura 15 – Forças de adesão relacionada com a percentagem de manitol (A) e força de adesão relacionada com a FPF.....	27
Figura 16 – Percentagem de partículas finas das formulações contendo glucose monohidratada e sorbitol, respetivamente	27
Figura 17 – Percentagem de FPF para as diversas formulações de Budenosida com Trealose, aerolizadas a 45L/min.....	28

Figura 18 – Deposição in vitro de Glucagon utilizando diferentes transportadores.	29
Figura 19 – Melhoria da Fração Inalada utilizando Ciclodextrinas	30
Figura 20 – Redução da Permeabilidade da Budenosida com diferentes tipos de Ciclodextrinas.....	30
Figura 21 – Relação entre formulações de tadalafil contendo PLGA como transportador.....	31
Figura 22A – Dose emitida e FPF para os diferentes rácios de mistura a 30L/min	32
Figura 22B – Dose emitida e FPF para os diferentes rácios de mistura a 60L/min	32
Figura 23 – Resultados obtidos para as diferentes formulações.....	33
Figura 24 – Tamanhos e diâmetros aerodinâmicos utilizados.....	34
Figura 25 – Fração partículas finas das diferentes formulações.....	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Relação tamanho/mecanismo/deposição de partículas 13

Tabela 2 – Lista de Excipientes e Funções dos Mesmos 16

Índice de Equações

Diâmetro Aerodinâmico	3
-----------------------------	---

Abreviaturas

DPI - Inalador de Pó Seco

ED - Dose Emitida

FD - Liofilização

FPD - Dose Partículas Finas

FPF - Fração de Partículas Finas

SAS - Anti-solvente supercrítico

SCF - Fluidos Supercríticos

SD - Secagem por Aspersão

UAS - Anti-solvente assistido por ultrassons

Introdução

Pulmão e Via Pulmonar

A via pulmonar para administração de fármacos é utilizada pelo Homem há milhares de anos. Porém é bastante condicionada, tanto pela anatomia das vias aéreas e pulmões, do sistema imunitário, como pela própria técnica inalatória (1).

A nível fisiológico, as vias aéreas são diferentes ao longo do trato respiratório. O epitélio traqueal é relativamente espesso, entre 50 e 60 micrómetros, o que dificulta a absorção, algo vantajoso porque a absorção é preferencialmente efetuada no trato respiratório inferior, bronquíolos respiratórios e sacos alveolares, nos quais o epitélio tem uma espessura de cerca de 0,2 micrómetros. É neste local que são efetuadas as trocas gasosas e há um acesso a todo o sistema circulatório. A anatomia do trato respiratório encontra-se ilustrada na figura 1. No entanto, existem também barreiras imunológicas como os macrófagos que têm a função de eliminar substâncias e partículas estranhas ao epitélio pulmonar (2).

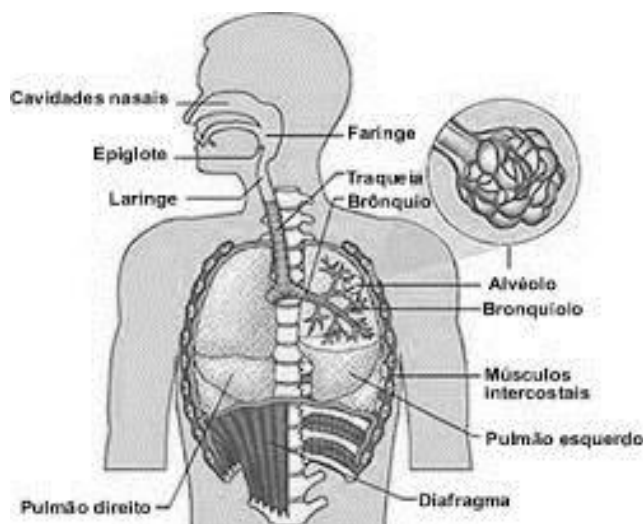


Figura 1- Anatomia do Trato Respiratório

Apesar da existência das barreiras supra mencionadas, a via pulmonar apresenta diversas vantagens que explicam a sua utilização nos dias de hoje: a administração do fármaco é efetuada diretamente no pulmão; o pulmão, ao ser altamente vascularizado e com grande área de superfície, permite uma rápida ação farmacológica; há uma diminuição de reações adversas, visto que as doses utilizadas nos sistemas inalatórios são cerca de 10 vezes

menores que as necessárias nas formas farmacêuticas sólidas (ex: os comprimidos e as cápsulas); caso se pretenda um efeito sistêmico, apresenta uma melhor absorção comparativamente a outras vias de administração como por exemplo o trato gastrointestinal (3).

A via pulmonar é utilizada na terapêutica da asma, nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas e em doenças relativamente pouco comuns como a fibrose cística e a hipertensão arterial pulmonar (1).

Conceitos que Definem a Deposição Pulmonar

As expressões que permitem uma melhor avaliação da deposição pulmonar de uma formulação, e assim demonstrar a efetividade ou não efetividade de um excipiente, são:

Dose de Partículas Finas ou FPD – É um parâmetro que corresponde à massa de partículas de fármaco que tem um diâmetro aerodinâmico inferior a 5 micrómetros.

Fração de Partículas Finas ou FPF – É a percentagem de FPD que normalmente é relacionada ou com a dose nominal, a massa total de fármaco presente no dispositivo, ou com a quantidade de fármaco recuperada (soma do fármaco contido no dispositivo e aquela que se encontra presente nas diferentes partes dos impactadores) após a inalação.

Dose Emitida ou ED – Expressa a massa de fármaco que sai do dispositivo após a inalação; a FPF pode também ser calculada a partir da dose emitida em vez da dose nominal ou da quantidade recuperada de fármaco.

A dose emitida indica a capacidade do pó ser aerossolizado pelo fluxo de ar que passa através de um inalador, enquanto a capacidade da formulação ser desaglomerada e aerossolizada de modo a libertar o fármaco do excipiente para se depositar no níveis apropriados dos impactadores é medida através da FPF e da FPD (4).

Equipamento de Teste

Existem diversos equipamentos que permitem avaliar as características das formulações de inaladores de pó seco, os quais incluem os impactadores em cascata, como o Andersen Mark III, Multi-Stage Liquid Impinger (figura 2) e o Next Generation Impactor (figura

3). O impactador de vidro Twin é outro exemplo de equipamento que permite efetuar um controle de qualidade do pó aerossolizado (5).



Figura 2- Multi Stage Liquid Impinger – Retirado de (26)



Figura 3 - Next Generation Impactor – Retirado de (27)

Ação Terapêutica a partir de DPI

O diâmetro aerodinâmico (d_{ae}) é o melhor parâmetro para avaliar a capacidade de partículas de fármaco se depositarem nos alvéolos. É definido como o diâmetro das partículas esféricas, de densidade um, que atingem a mesma velocidade terminal e deposição das partículas problema. O diâmetro aerodinâmico é definido pela seguinte equação:

$$d_{ae} \cong d_g \sqrt{\frac{\rho_p}{\rho \chi}}$$

Onde, d_g é o diâmetro geométrico da partícula esférica, ρ_p e ρ_0 representam a densidade da partícula e a densidade unitária, respetivamente, e χ é o fator de forma. Esta equação indica que o d_{ae} é influenciado pelo tamanho da partícula, morfologia/forma e densidade.

Para partículas porosas com baixa densidade ($d_{ae} \ll d_g$) o tamanho da partícula tem um efeito maior sobre a deposição do fármaco do que a densidade da partícula. Como a quantidade de fármaco num DPI é relativamente baixa (0 a 10%) uma pequena alteração nas propriedades físicas do transportador tem um efeito considerável no desempenho do inalador. Também foi relatado que as propriedades da superfície do transportador (por exemplo, área superficial, morfologia e rugosidade) desempenham um papel importante

na determinação das interações interpartículas, na estabilidade, na facilidade de dispersão e desaglomeração (6).

Os tamanhos das partículas encontram-se relacionados com o mecanismo de deposição e com o local onde estas se depositam (tabela 1). A figura 4 ilustra os locais de deposição relacionados com o tamanho da partícula.

Tabela 1- Relação tamanho/mecanismo/deposição das partículas - Adaptado de (10)

Intervalo de Tamanho	Mecanismo de Deposição	Local de Deposição
Maior que 5 μm	Impactação	Vias Respiratórias Superiores (p.e garganta)
1 - 5 μm	Impactação inercial/sedimentação gravitacional	Vias Respiratórias inferiores (p.e. árvore brônquica e alvéolos)
1 - 3 μm	Impactação inercial/sedimentação gravitacional	Tecido Alveolar
Inferior a 0,5 μm	Difusão	Maioritariamente expirados pelo fluxo expiratório

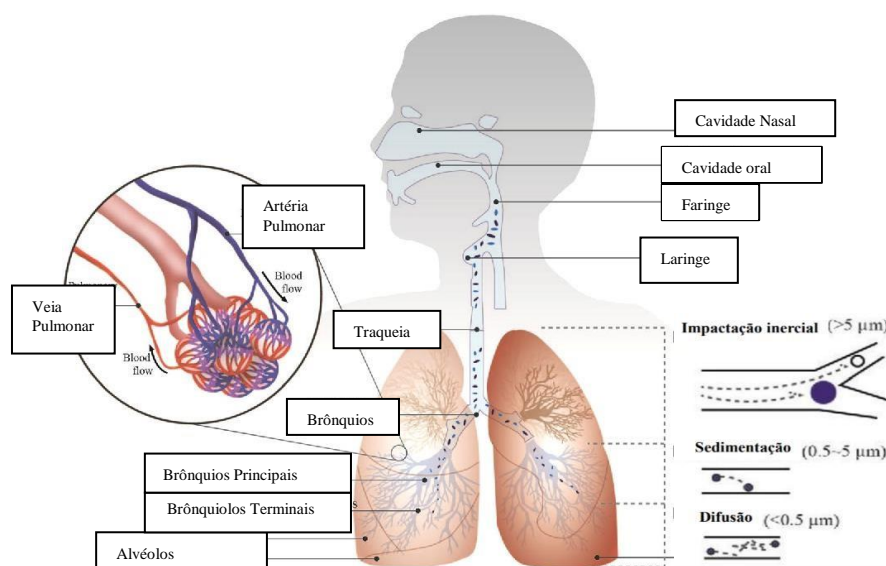


Figura 4 - Anatomia Pulmonar relacionada com locais de deposição

O Papel dos excipientes

De modo a permitir uma melhor libertação do fármaco no pulmão, evitando a aglomeração deste no próprio dispositivo, bem como a sua sedimentação nas vias aéreas superiores, algo que facilmente poderá ocorrer devido à coesividade das partículas

micronizadas de fármaco, são adicionados às formulações excipientes. Estes excipientes, funcionam como agentes de aerossolização e também como diluentes da própria formulação,. Para que não haja deposição do fármaco nas vias aéreas superiores este terá que se separar do excipiente. Para que isso aconteça, as forças de cisalhamento e as turbulências geradas pelo fluxo de ar, tanto no dispositivo como nas vias aéreas, têm que ser tidas em conta (7).

Os excipientes utilizados em sistemas de inaladores de pó seco são por norma denominados de transportadores, pois têm como função principal auxiliar a aerossolização (transporte) do fármaco. O transportador mais utilizado é a lactose, devido ao seu perfil toxicológico estar largamente estudado, ser química e fisicamente estável e compatível com os fármacos utilizados; além disso, é facilmente acessível e o preço é relativamente baixo (8).

Ainda que apresente vantagens que a tornam o excipiente mais utilizado, a lactose também apresenta algumas desvantagens tais como, não poder ser administrada a doentes diabéticos, intolerantes à lactose ou que desencadeiem reações indesejadas com determinados fármacos como a reação de Maillard. Devido a estas limitações outros excipientes têm sido usados como transportadores alternativos. O manitol tem vindo a ser utilizado, porque tem demonstrado características apropriadas para ser utilizado numa formulação de DPI. Embora menos estudado que a lactose, já foram publicados diversos artigos que mencionam as suas vantagens como excipiente de recurso. Além deste, outros excipientes têm sido utilizados, de onde se realçam a trealose, eritritol, ciclodextrinas, poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), hidroxiapatita e quitosano.

Propriedades Físico-Químicas e Engenharia de Partículas

A aerossolização do fármaco a partir de um DPI é melhorada pela junção dos transportadores. Durante a administração o fármaco deve separar-se facilmente do transportador, de modo a que ele se disperse melhor no pulmão. A adesão entre fármaco/excipientes é garantida por três forças principais: força molecular ou forças de van der Waals, força electrostática ou lei de Coulomb e força capilar. A força molecular é tida como a mais importante a nível da adesão e coesão, tanto na formulação final como na dispersão aquando da inalação. As forças de adesão e área de contacto entre transportador e fármaco serão condicionadas pela morfologia de ambos os componentes.

Uma pequena alteração nas propriedades físico-químicas do transportador, tais como forma das partículas, tamanho, densidade, área superficial, energia superficial, rugosidade, carga eletrostática e morfologia, tem um efeito substancial no desempenho aerodinâmico do fármaco.

Estão disponíveis numerosas tecnologias para preparar partículas transportadoras inaláveis. Estas tecnologias englobam a micronização, a secagem por aspersão (SD), secagem por congelação e aspersão (SFD), liofilização (FD), fluidos supercríticos (SCF), anti-solvente supercrítico (SAS) e anti-solvente assistido por ultrassons (UAS) (9).

Classes e Exemplos de Excipientes Utilizados

Tabela 2 - Lista de Excipientes e Funções dos Mesmos

Categoria	Função	Exemplos
Forças de Superfície: <u>Transportadores</u>	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar fluxo das partículas finas Diluyente, enchimento Confirmação por sabor 	Lactose Glucose Manitol
Forças de Superfície: Agentes de controlo de força e de encapsulação	<ul style="list-style-type: none"> Diminuir forças de atração Formar cápsula hidrofóbica durante secagem por aspersão 	Leucina Trileucine Estereato de Magnésio
Estabilidade: controlo de pH	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar estabilidade química do fármaco 	Ácidos e bases fortes
Estabilidade: formadores de camada vítrea	<ul style="list-style-type: none"> Controlo da forma sólida <i>in vivo</i> Melhorar a tolerabilidade 	Carboidratos (p.e. sucrose) Compostos Orgânicos (citrato de sódio)
Estabilidade: plastificantes	<ul style="list-style-type: none"> Reduzir mobilidade molecular 	Glicerol Manitol Sorbitol
PK e PD: agentes de controlo de libertação	<ul style="list-style-type: none"> Modificar a farmacocinética Mucoadesivo 	Fosfolípidos Ciclodextrinas
Diversos	<ul style="list-style-type: none"> Controlar reações específicas (p.e. oxidação) 	Polímeros (p.e. PEG) Cloreto de Cálcio

Requisitos para um bom excipiente

Tamanho da Partícula

A escolha do tamanho da partícula transportadora vai ter um impacto determinante na administração do fármaco, através de um inalador de pó seco, como demonstra a figura 5(6).

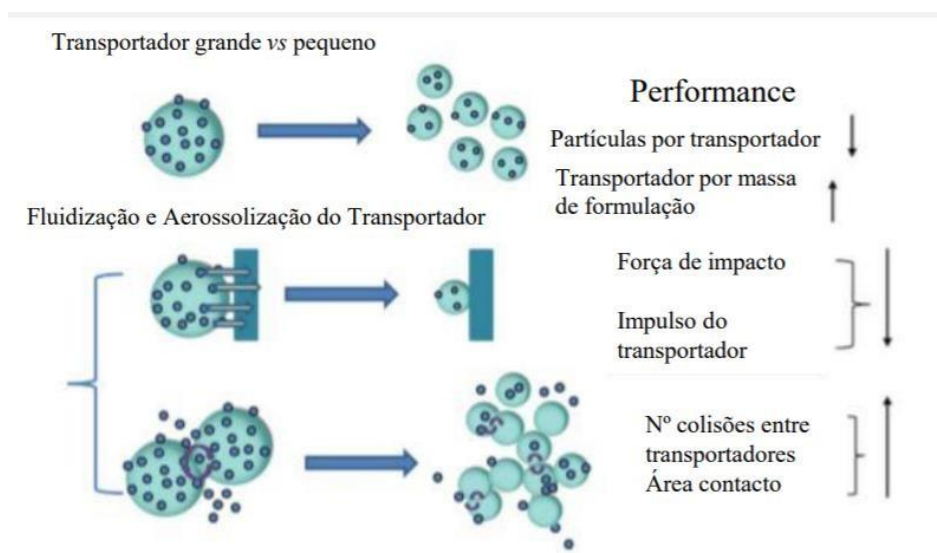


Figura 5 – Influência do tamanho da partícula na performance – Adaptado de (6)

Morfologia da Partícula

Forma

A forma da partícula transportadora exerce um efeito dominante na performance do Inalador de Pó Seco. Partículas com diferentes formas estão sujeitas a diferentes forças e velocidades de aerossolização, características estas que vão influenciar a deposição do fármaco no trato respiratório.

Textura

As partículas de fármaco vão ligar-se de maneira distinta às partículas de transportador. Sendo assim, esta característica tem que ser tida em conta para uma boa administração pela via pulmonar. A figura 6 ilustra a influência da textura superficial na ligação entre o transportador e fármaco.

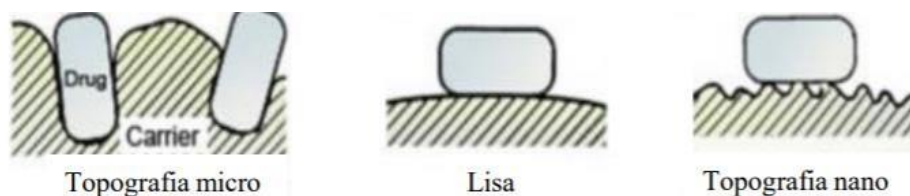


Figura 6 - Influência da textura de superfície – Adaptado de (6)

Inaladores de Pó Seco

Um inalador de pó seco (*Dry Powder Inhaler*), ou DPI, é um dispositivo que resulta da combinação de um fármaco que se encontra micronizado, entre 1 a 5 micrómetros, com um transportador, com tamanho de partícula adequado, entre os 90 e 200 micrómetros. Neste tipo de sistema, o transportador demonstra grande importância, devido ao facto das partículas de fármaco se encontrarem em muito baixa quantidade, sendo este excipiente o maior contribuinte para o volume da formulação.

Tipos de DPI's

Existem duas classificações de Inaladores de Pó Seco. A primeira divide-os em dose unitária e multidose. Os de dose unitária permitem apenas a administração de uma única dose, os de multidose contêm um reservatório no qual está armazenado um determinado número de doses. A segunda classificação divide-os em dispositivo ativo e passivo. Enquanto que o passivo é completamente ativado pela ação inalatória do utilizador, o ativo necessita que se pressione um mecanismo, geralmente um botão, para que seja ativado (10).

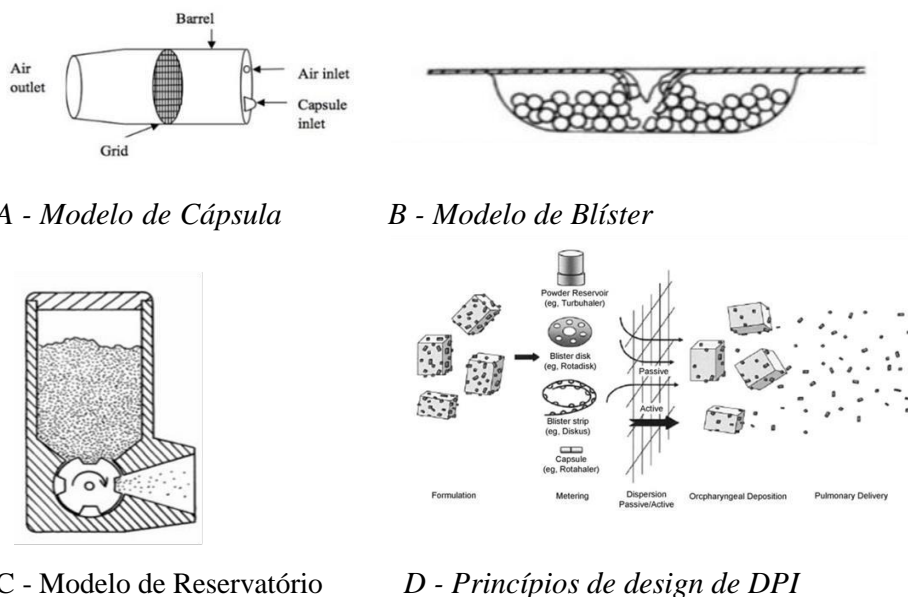


Figura 7 - Modelos de DPI's

Relativamente a tipos de armazenamento da substância a inalar, existem 3 modelos: O modelo de cápsula (figura 7A), consiste num local (cavidade) no qual é colocada uma cápsula que, através de um sistema de torção ou de *pins*, é perfurada, libertando o fármaco para subsequente inalação; O modelo de blister (figura 7B) que se baseia na existência de um blister de alumínio em forma de anel, o qual contém a substância ativa para inalação que se liberta quando o blister é perfurado; O modelo de reservatório (figura 7C), o qual contém a substância ativa numa quantidade que permite várias doses que são dispensadas quando o dispositivo é pressionado. Os princípios do design de inaladores de pó seco são ilustrados na figura 7D.

Vantagens e Desvantagens dos Inaladores de Pó Seco

As vantagens dos Inaladores de Pó Seco são, nomeadamente (11):

- Serem livres de propelente;
- Ser necessária uma menor coordenação por parte do doente, não sendo também necessário sustentar a respiração;
- As formulações apresentam menor potencial de ocorrerem problemas;
- A estabilidade da formulação.

Contudo, também apresentam algumas desvantagens, tais como:

- A dependência do fluxo inspiratório do doente e do seu perfil;
- A resistência do dispositivo e problemas relacionados com a arquitetura do mesmo;
- Maiores problemas na uniformidade de dose;
- Serem mais dispendiosos.

Objetivo

O objetivo da presente monografia é fazer uma revisão da literatura existente sobre a temática de “Excipientes para Formulação de DPI”. Pretende elucidar as vantagens e desafios da via pulmonar para administração de fármacos, utilizando os dispositivos de inalação de pó seco. São apresentados resultados da eficácia do inalador em relação aos excipientes usados (transportadores), bem como as suas propriedades relevantes para uma eficaz aerossolização.

Materiais e Métodos

Os métodos utilizados para a redação da presente monografia foram a pesquisa e recolha de informação através de publicações disponibilizadas em sítios certificados e legítimos, como PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Google Académico (<https://scholar.google.pt/>), ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>), entre outros.

Palavras-chave que permitiram uma pesquisa mais exata e filtrada foram: *dry powder inhaler, excipients, pulmonary drug delivery, devices, formulation, lungs, carriers*.

Discussão

Lactose

Como mencionado anteriormente, a lactose é o excipiente mais utilizado como transportador em Inaladores de Pó Seco, devido às diversas vantagens que apresenta. Diversos estudos e artigos referem as vantagens da utilização deste excipiente nas formulações de DPI's.

Littringer *et. al.* (2015) demonstraram a influência da lactose numa formulação DPI. Como fármacos foram utilizados budenosida e salbutamol. Foram também utilizados dois tipos de dispositivos, cápsula e reservatório. Os resultados são apresentados na figura 8.(12)

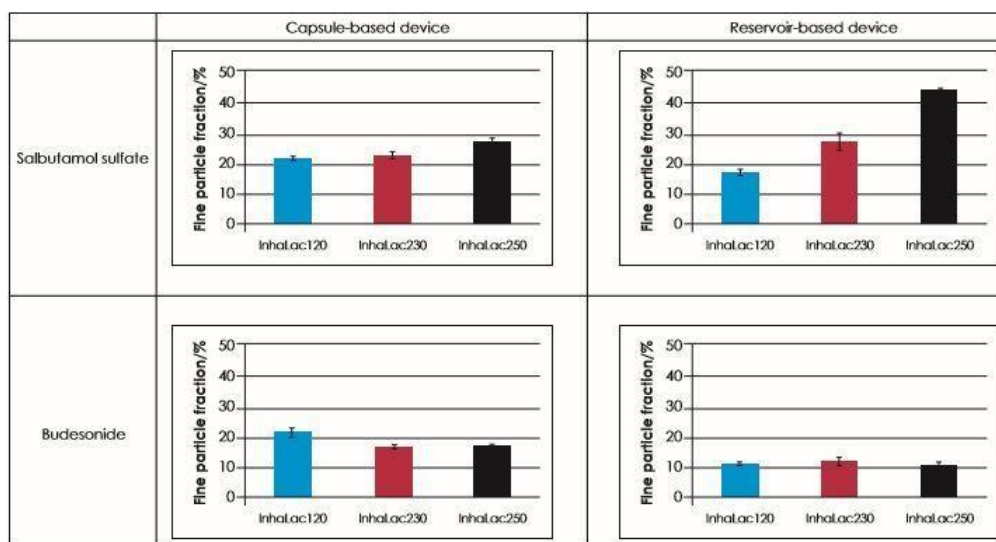


Figura 8 – Resultados obtidos comparativos entre modelo de cápsula e de reservatório, de salbutamol e budenosida, tendo lactose como transportador

Embora não exista influência sobre a formulação com budenosida, a FPF na formulação contendo Salbutamol variou entre 17 e 44%, apesar desta variação ter sido menor no dispositivo de cápsula, demonstrando assim a influência da escolha correta do excipiente numa formulação.

Um outro estudo, realizado por Rashid *et al.* teve como objetivo investigar as interações entre o Glucagon e os excipientes numa formulação, sendo um desses excipientes a lactose. Os autores concluíram, como indica a figura 9 que a mistura de lactose com

estereato de magnésio apresentou os melhores resultados, tanto em percentagem de DE, bem como de FPF. (13)

Samples	RD (%)	ED (%)	FPF (%)
Glucagon (2.5%) plus lactose	95.9 (7.1)	62.7 (2.9)	31.7 (2.7)
Glucagon (2.5%) plus 5% leucine plus lactose	100.9 (2)	52.6 (8)	35.5 (4.9)
Glucagon (2.5%) plus 5% magnesium stearate plus lactose	101.9 (3.7)	66.3 (3.5)	36.3 (1.3)
Glucagon only	102.8 (0.7)	48.2 (10.9)	6.4 (0.8)

NB: Standard deviations from triplicates were within the brackets.

Figura 9 – Dispersão de Glucagon com Lactose. RD: Dose recuperada; ED: Dose emitida; FPF: Fração de Partículas Finas

Lee *et al.* (2018) realizaram um estudo no qual investigaram as propriedades da lactose, obtida por diferentes tecnologias de produção, por avaliação do comportamento do pó e das suas características aerodinâmicas. O fármaco utilizado no estudo foi o bonsentano. Neste estudo concluiu-se que as partículas de lactose que apresentavam uma forma relativamente irregular, superfície lisa e polidispersividade em tamanho apresentaram uma melhor eficácia de aerossolização. Na figura 10 apresentam-se os resultados da fração de partículas finas obtida com as diferentes técnicas de produção de lactose. (7)

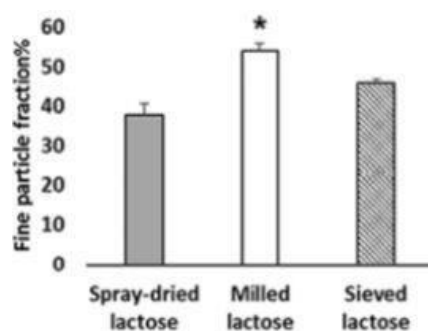


Figura 10 – Fração de Partículas Finas entre diversos tipos de Lactose

Devido as limitações citadas anteriormente (ver O Papel dos Excipientes), surgiram outros excipientes com a finalidade de colmatar estas limitações.

Manitol

De forma a estudar o potencial do manitol como transportador numa formulação de inalador de pó seco, Kaialy *et al.* (2004) estudaram a cristalização deste excipiente em diversas combinações de acetona e água como mistura anti solvente. Os resultados demonstraram que todas as amostras de manitol cristalizado apresentaram possibilidade de serem incorporadas em formulações de DPI's, pois melhoraram o comportamento de deposição do fármaco.

Man. ^a	CV (%)	Recovery (%)	Emission (%)	FPF (%)
Com ^b	1.76	79.3±1.7	96.3±0.2	15.4±1.1
100/0 ^c	6.25	88.7±5.3	92.9±1.6	41.5±2.6
97.5/2.5	10.5	91.3±7.1	93.3±0.9	43.2±0.7
95/5	3.39	95.4±15.	94.5±0.6	44.0±2.6
92.5/7.5	6.43	87.8±14.	94.7±0.9	42.9±1.3
90/10	7.67	94.7±6.8	94.9±1.1	41.6±7.9
85/15	5.33	82.2±19.	93.9±3.3	34.0±5.3
80/20	6.39	91.8±4.3	93.9±0.7	41.0±0.5
75/25	17.4	83.2±8.5	93.6±2.7	33.1±3.7

^aMannitol; ^bCommercial; ^cAnti-solvent mixture (Acetone/Water)

Figura 11 – Resultados de várias misturas de acetona/água na formulação com manitol. Recovery: percentagem de dose recuperada; Emission: Percentagem dose emitida; FPF: Fração de Partículas Finas

Como possível observar na figura 11 os valores de ED e de FPF obtidos foram bastante apreciáveis. A formulação que continha manitol cristalizado com um rácio de 95/5 de acetona/água apresentou os melhores resultados (14).

Monckedieck *et. al.* (2015) realizaram um estudo no qual investigaram como a morfologia, o tamanho e a fluidez de manitol, produzido por processos de secagem por aspersão, influenciam a eficácia aerodinâmica de uma formulação contendo salbutamol. Este estudo demonstrou que o aumento de concentração de partículas manitol, bem como a sua tendência mais esférica melhorou a FPF da formulação, como ilustram as figuras 12 e 13, respetivamente. (15)

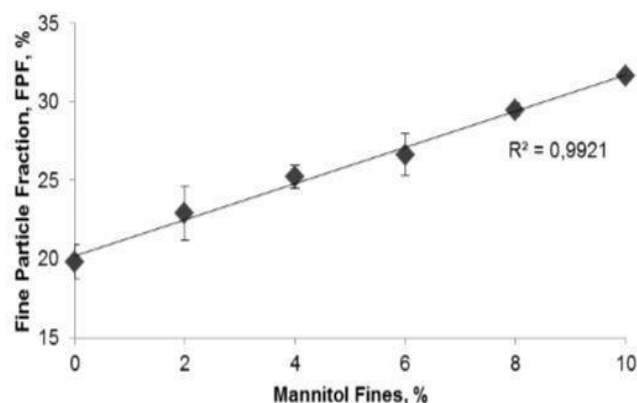


Figura 12 – Percentagem de partículas de manitol relacionado com a FPF

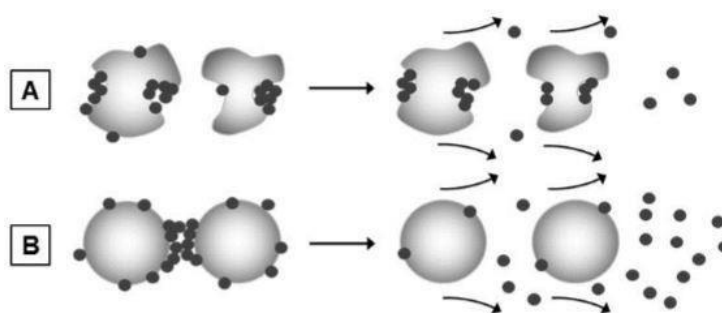


Figura 13– Diferença da forma de partícula, redonda e amorfa, na dispersão do fármaco

Adiet. *al.* (2010) estudaram uma formulação de Inalador de Pó Seco combinando manitol e ciprofloxacina de modo a exercer ação terapêutica em doentes com fibrose cística. Os resultados demonstraram que o rácio de 50/50 entre manitol e ciprofloxacina produzia um aerossol eficiente e fisicamente estável, perceptível na figura 14. Adicionalmente, também se provou que o manitol não exercia influência na atividade antibiótica da ciprofloxacina, condição esta de especial relevância quando se associam os fármacos aos excipientes, como demonstra a figura 15. (16)

Type of formulation	Antimicrobial agent	Inhibition zone diameter in millimetres and (\pm SD)		
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mannitol only	0:25M	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)
	0:50M	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)
	100M	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)
Co-spray dried	100C	30.3 (\pm 0.6)	27.0 (\pm 0.0)	32.0 (\pm 0.0)
	75C:25M	30.0 (\pm 0.0)	27.0 (\pm 0.0)	32.0 (\pm 0.0)
	50C:50M	30.3 (\pm 0.6)	26.7 (\pm 0.6)	32.0 (\pm 0.0)
	100M	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)
	100C	30.3 (\pm 0.6)	26.3 (\pm 0.6)	32.3 (\pm 0.6)
Original physical mixture	75C:25M	30.0 (\pm 0.0)	26.3 (\pm 0.6)	32.0 (\pm 0.0)
	50C:50M	30.0 (\pm 0.0)	27.0 (\pm 0.0)	32.0 (\pm 0.0)
	100M	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)	0.0 (\pm 0.0)

Figura 14 – Eficácia Terapêutica do fármaco quando Manitol é utilizado, demonstrando que não há influência na atividade antibiótica

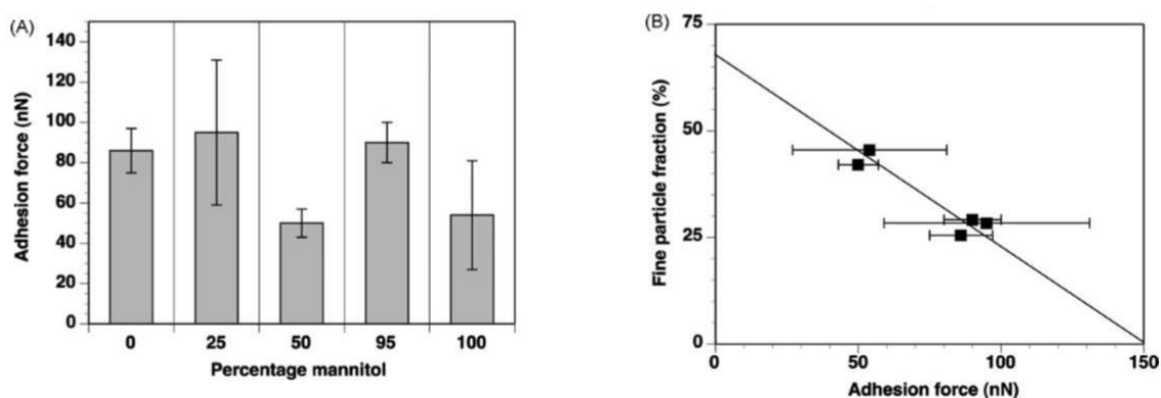


Figura 15 – Forças de adesão relacionada com a percentagem de manitol (A) e força de adesão relacionada com a FPF

Glucose Monohidratada e Sorbitol

Foi publicado um estudo por Elbary et. al. (2007) no qual foram analisados dois excipientes alternativos à lactose: glucose monohidratada e o sorbitol. Os resultados demonstraram que ambas as alternativas são viáveis em formulações de Inaladores de Pó Seco, figura 16. Além da possível variação de eficácia terapêutica, que pode advir dos diferentes níveis de humidade durante o armazenamento do DPI, ter sido diminuído com sucesso, o valor percentual da FPF foi elevado. (17)

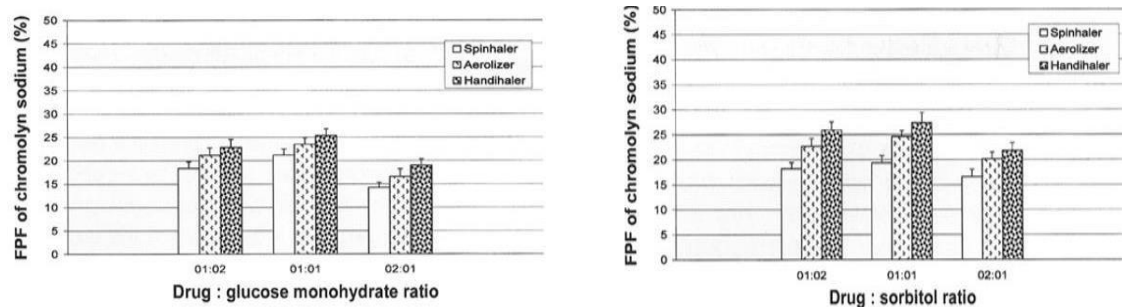


Figura 16 – Percentagem de partículas finas das formulações contendo glucose monohidratada e sorbitol, respetivamente

Trealose

Outro autor Aziz, S estudou as características físico-químicas da trealose, provenientes de vários lotes com diferentes granulometrias e processos de obtenção (secagem por aspersão e moagem a jato). Os transportadores de trealose cristalinos, menos higroscópicos, são preferidos devido às suas interações polares reduzidas, resultando numa redução da atração pelo fármaco. Um fármaco hidrofóbico como a budenosida com tamanho de partícula inalável de menos de 5 micrómetros, transportando energia superficial dispersiva relativamente intermédia, pode dar melhor desempenho de aerossolização quando combinado com partículas de trealose irregulares e hidrofílicas com uma distribuição de tamanho de partícula fina similar. A figura 17 ilustra as diferentes percentagens de partículas finas obtidas através das técnicas de produção utilizadas no estudo. (18)

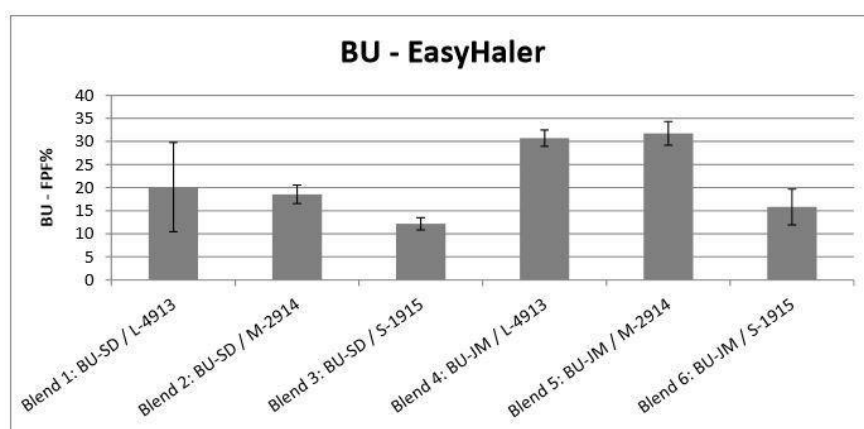


Figura 17 – Percentagem de FPF para as diversas formulações de Budenosida com Trealose, aerolizadas a 45L/min.
SD: Secagem por aspersão; JM – Moinho de jato

Eritritol

Um estudo publicado por Endo et. al. (2005) teve como objetivo formular o glucagon de forma a administra-lo através de um sistema de DPI. Adicionalmente, prepararam e avaliaram a utilização de eritritol como transportador na formulação, visto que a sua aplicação num Inalador de Pó Seco nunca havia sido demonstrada. A análise dos resultados permitiu concluir que a utilização do eritritol numa formulação para inalação cujo fármaco é o glucagon é bastante vantajosa (figura 18). O valor da fração respiratória foi bastante melhor na formulação que continha este excipiente do que na formulação que continha lactose, demonstrado assim a sua eficácia como transportador.(19)

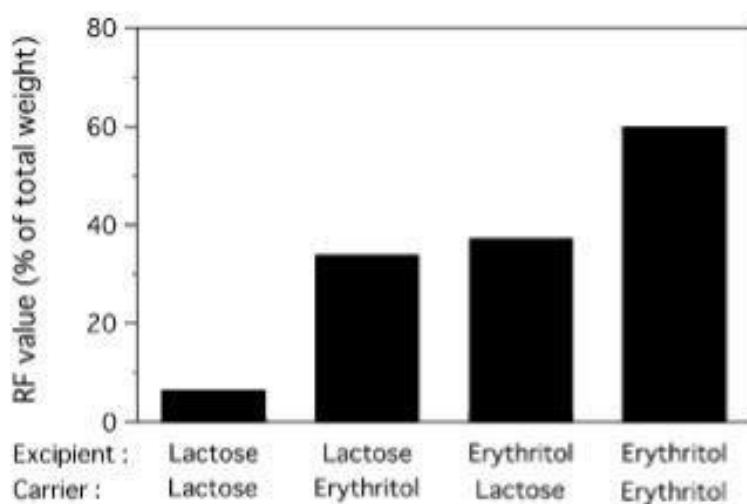


Figura 18 – Deposição in vitro de Glucagon utilizando diferentes transportadores

Ciclodextrinas

A nível da administração pulmonar, as ciclodextrinas são vantajosas devido ao facto de aumentarem a solubilidade, estabilidade e dissolução de fármacos hidrofóbicos e quimicamente instáveis (20).

Gilles *et al.* (2015) desenvolveram um estudo que teve como objetivo obter uma formulação contendo budenosida que apresentasse melhor fração inalatória, e uma menor permeabilidade ao longo do epitélio pulmonar. Para este efeito, avaliaram o interesse das ciclodextrinas como único excipiente. Os pós utilizados foram obtidos por secagem por aspersão. Os resultados demonstraram vantagens nas formulações contendo ciclodextrinas, o que permitiu concluir que este excipiente poderá ser utilizado como transportador em formulações de pós para inalação. Os resultados relativos à melhoria da fração inalada e à redução da permeabilidade das partículas são apresentados nas figuras 19 e 20, respectivamente. (21)

	MMAD (μm)	GSD	FPF (% emitted recovered dose)	Emitted dose (% nominal dose)
Miflonide® (n=3)	3.46 (+/- 0.19)	1.94 (+/- 0.06)	26.24 (+/- 3.46)**	83.03 (+/- 4.47)***
Spray-dried complex (budesonide) (n=3)	3.80 (+/- 0.23)	1.87 (+/- 0.05)	44.05 (+/- 1.65)	93.29 (+/- 6.29)
Spray-dried complex (cyclodextrin) (n=3)	3.72 (+/- 0.07)	1.88 (+/- 0.06)	44.01 (+/- 2.24)	89.94 (+/- 8.89)

Figura 19 – Melhoria da Fração Inalada utilizando Ciclodextrinas. MMAD: diâmetro aerodinâmico mediano da massa; GSD: Desvio padrão geométrico

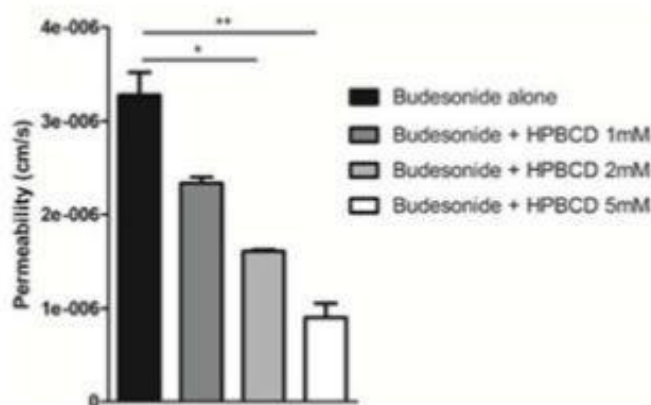


Figura 20– Redução da Permeabilidade da Budenosida com diferentes tipos de Ciclodextrinas

PLGA - Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)

De modo a melhorar a terapêutica da hipertensão pulmonar, Varshosaz et al. (2017) formularam um pó seco para inalador, o qual continha nanopartículas de PLGA como transportador e tadalafil como fármaco. Como à partida as nanopartículas, devido ao seu tamanho, não se iriam depositar no pulmão, foi adicionado um açúcar (lactose ou manitol) às formulações em estudo, de modo a permitir uma melhor dispersão do fármaco.

F	C/N ratio			Yield	ED (%)	FPF (%)	GSD	MMAD (µm)	Hausner ratio	Carr's index	Angle of repose (°)	Particle size (µm)
	L	M	Le									
F1	9			52%	95.23 ± 1.98	37.53 ± 11.14	5.31 ± 0.78	2.8 ± 1.34	1.19 ± 0.01	16.53 ± 0.75	25.85 ± 0.67	4.20 ± 0.30
F2	9	-	-	44%	91.73 ± 2.33	51.79 ± 2.65	4.71 ± 0.24	1.45 ± 0.04	1.19 ± 0.02	16.24 ± 1.52	25.64 ± 0.10	3.20 ± 1.01
F3	8	1		61%	93.43 ± 1.78	59.24 ± 6.21	1.14 ± 0.19	1.52 ± 0.13	1.16 ± 0.02	13.79 ± 1.72	21.59 ± 1.02	3.35 ± 1.23
F4	8		1	66%	96.35 ± 0.51	50.16 ± 0.67	4.01 ± 0.01	1.58 ± 0.01	1.14 ± 0.05	12.08 ± 3.91	24.50 ± 1.36	2.45 ± 0.67

Figura 21 – Relação entre formulações de tadalafil contendo PLGA como transportador. F:Formulações; C/N: rácio entre transportador e fármaco; L: Lactose; M: Manitol; Le: Leucina; ED: Dose Emitida; FPF: Fração de Partículas Finas; GSD: Desvio padrão geométrico; MMAD: diâmetro aerodinâmico mediano da massa

Os resultados obtidos foram positivos como possível observar na figura 21, visto que a FPF e a DE nas diversas formulações apresentaram valores apreciáveis, demonstrando a possibilidade de utilização deste excipiente em formulações DPI. Além disso, observou-se também que a junção de 10% de leucina à formulação com manitol teve efeitos significantes nas propriedades aerodinâmicas do pó. (22)

Hidroxiapatita

Foi descoberto que partículas em forma de pólen de hidroxiapatita (morfologia de superfície pontiaguda, apresentando forças de van der Waals reduzidas e propriedades de dispersão de fármaco excelentes) demonstraram uma melhor aerossolização e maior capacidade de adição de budenosida, quando comparada com a lactose com espectro de tamanho semelhante. Hassan et al. (2010) provaram inclusivamente que a DE e a FPF melhoraram significativamente a um fluxo de gás de 30 L/min (figura 22 -A). A dose emitida apresentou igualmente melhores resultados a um fluxo de 60 L/min (figura 22-B). (23)

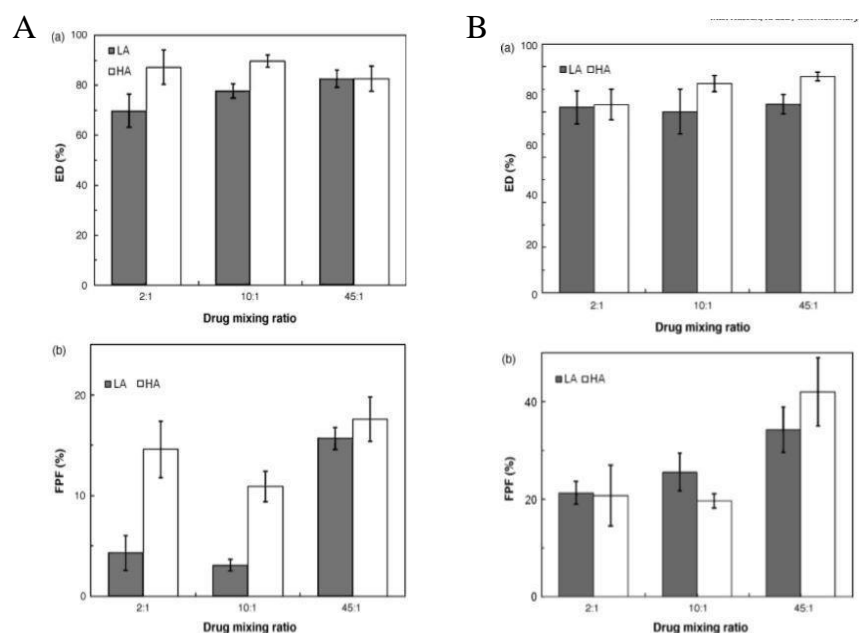


Figura 22 – A - Dose emitida e FPF para os diferentes rácios de mistura a 30L/min; B - Dose emitida e FPF para os diferentes rácios de mistura a 60L/min

Quitosano

Cabral (2013) na sua dissertação de mestrado desenvolveu micropartículas de quitosano, obtidas por atomização assistida por fluidos supercríticos, ou SSA, para administração de fármacos através da via pulmonar. Utilizou fármacos de baixo e elevado peso molecular e os resultados obtidos foram bastante positivos, visto que foi possível produzir micropartículas de quitosano, quitosano-ibuprofeno, quitosano-albumina do soro bovino e quitosano-ibuprofeno-albumina do soro bovino. Além disso, também foi possível observar que a adição de fármacos ao transportador melhorou a aerodinâmica das partículas, com albumina do soro bovino por alterações de morfologia e da rugosidade superficial, e com o ibuprofeno houve produção de poros com diâmetros mais elevados, com o aumento da FPF. O intervalo de diâmetro de partícula obtido foi de 0,5 e 5 micrómetros, valores que se enquadram nos indicados para uma boa deposição pulmonar. Relativamente ao intumescimento, verificou-se que era de aproximadamente 200%, algo que permite uma maior dificuldade dos macrófagos de absorverem estas partículas. Os resultados para as diversas formulações são ilustrados na figura 23. (24)

A					B				
D_A (Stokes) particle (μm)	D_A (Stokes) with aggregates (μm)	MMAD (μm)	FPF	GSD	D_A (Stokes) particle (μm)	D_A (Stokes) with aggregates (μm)	MMAD (μm)	FPF	GSD
1.41	3.8	2.9	26.2	2.7	1.25	5.2	2.9	33.7	2.4

C					D				
D_A (Stokes) particle (μm)	D_A (Stokes) with aggregates (μm)	MMAD (μm)	FPF	GSD	D_A (Stokes) particle (μm)	D_A (Stokes) with aggregates (μm)	MMAD (μm)	FPF	GSD
3.3	4.6	3.8	44.1	2.2	1.55	3.7	2.9	35.9	2.5

Figura 23 - Resultados obtidos para as diferentes formulações. A – Quitosano; B – Quitosano-ibuprofeno; C – Quitosano – albumina soro bovino; D – Quitosano – ibuprofeno – albumina soro bovino.

Num outro estudo, Huang *et al.* (2018) abordou a possível melhoria da performance aerodinâmica de partículas através da obtenção de uma rugosidade nanométrica na superfície das partículas de quitosano. Aqui o fármaco utilizado foi o budenosida, e efetuou-se uma comparação com o Pulmicort (Inalador de Pó Seco de budenosida). Foram realizadas sete formulações, as quais diferiam no diâmetro de partícula transportadora. A figura 24 demonstra os diferentes tamanhos utilizados, bem como os diâmetros aerodinâmicos das mesmas.

Table 1 Particle size distribution and aerodynamic diameters of different CBBCs and micronized BUN (mean \pm SD, $n = 3$)

Parameters	CBBC1	CBBC2	CBBC3	CBBC4	CBBC5	CBBC6	CBBC7	Micronized BUN
$d_{0.1}$ (μm)	0.91 ± 0.0	1.34 ± 0.06	4.63 ± 0.10	36.21 ± 0.67	16.95 ± 0.25	9.78 ± 0.13	1.83 ± 0.0	0.55 ± 0.01
$d_{0.5}$ (μm)	2.33 ± 0.00	4.92 ± 0.0	21.53 ± 0.32	142.40 ± 1.31	57.46 ± 0.09	34.32 ± 0.61	7.58 ± 0.02	2.04 ± 0.02
$d_{0.9}$ (μm)	4.56 ± 0.03	10.10 ± 0.08	100.51 ± 1.65	249.19 ± 3.13	192.52 ± 0.76	144.99 ± 2.46	19.92 ± 0.10	4.14 ± 0.01
$d_{4.3}$ (μm)	2.63 ± 0.01	5.45 ± 0.06	37.84 ± 0.69	143.55 ± 1.45	83.17 ± 0.22	56.81 ± 1.17	9.39 ± 0.04	2.23 ± 0.01
d_{90} (μm)	1.67 ± 0.01	3.46 ± 0.04	15.32 ± 0.28	75.58 ± 0.76	38.49 ± 0.10	34.93 ± 0.72	6.58 ± 0.02	2.82 ± 0.01

Figura 24 – Tamanhos e diâmetros aerodinâmicos utilizados

Os resultados obtidos demonstraram que o quitosano melhorou significativamente a FPF do budenosida, como visível na figura 25. Os dados obtidos permitiram mostrar que este excipiente apresenta vantagens na sua utilização nas formulações DPI. (25)

Formulations	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Pulmicort
FPF (%)	38.75 ± 2.10	40.70 ± 2.29	60.41 ± 0.86 ^a	46.53 ± 2.32	24.28 ± 2.74	26.54 ± 0.59	33.77 ± 1.78	42.29 ± 0.15
MMAD (µm)	3.30 ± 0.25	4.00 ± 0.21	3.12 ± 0.06	3.03 ± 0.10	4.18 ± 0.31	4.60 ± 0.36	3.55 ± 0.08	2.99 ± 0.02
GSD	1.53 ± 0.05	1.96 ± 0.06	2.19 ± 0.18	2.35 ± 0.19	1.63 ± 0.11	1.73 ± 0.16	2.06 ± 0.05	1.76 ± 0.01

Figura 25– Fração partículas finas das diferentes formulações.

Conclusão

Os sistemas DPI têm provado serem vantajosos no tratamento de patologias locais ou sistêmicas. Dois fatores que vão ser cruciais no desempenho de tais sistemas são a arquitetura do próprio dispositivo, que não foi abordado na presente monografia, e o excipiente utilizado que tem como função principal transpor as partículas de fármaco a serem aerossolizadas. Deste trabalho, pode concluir-se que a escolha do excipiente, bem como a sua própria técnica de produção, e o *design* das partículas são aspetos cruciais que ditam uma boa ou má deposição do fármaco nos alvéolos pulmonares.

A lactose é ainda o excipiente mais utilizado devido ao seu perfil toxicológico ser bem conhecido, a ser química e fisicamente estável e compatível com os fármacos utilizados, a ser relativamente barata e fácil de obter. No entanto, devido a algumas desvantagens que apresenta, têm-se recorrido a outros excipientes que têm demonstrado bons resultados, podendo ser alternativas à lactose nas formulações de inalador de pó seco,

Bibliografia

1. Newman SP. Therapeutic Delivery. 2017;8:647–61.
2. Sung JC, Pulliam BL, Edwards DA. Nanoparticles for drug delivery to the lungs. 2007;25(12).
3. Yeung S, Traini D, Lewis D, Young PM. Dosing challenges in respiratory therapies. Int J Pharm [Internet]. 2018;(July). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.007>
4. Pilcer G, Wauthoz N, Amighi K. Lactose characteristics and the generation of the aerosol ☆. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;64(3):233–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2011.05.003>
5. Rahimpour Y, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Alternative carriers in dry powder inhaler formulations §. Drug Discov Today [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;0(0):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.013>
6. Peng T, Lin S, Niu B, Wang X, Huang Y, Zhang X, et al. Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers. 2016;6(4):308–18.
7. Lee H, Lee H, Kwon Y, Kim J, Rhee Y, Chon J, et al. The role of lactose carrier on the powder behavior and aerodynamic performance of bosentan microparticles for dry powder inhalation. Eur J Pharm Sci [Internet]. Elsevier B.V; 2018;#pagerange#. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.03.004>
8. Rahimpour Y, Hamishehkar H. Lactose Engineering for Better Performance in Dry Powder Inhalers. 2012;2(2):183–7.
9. Mehta P. Imagine the Superiority of Dry Powder Inhalers from. Hindawi; 2018;2018(i).
10. Javadzadeh Y, Yaqoubi S. Chapter 20 - Therapeutic nanostructures for pulmonary drug delivery [Internet]. Nanostructures for Drug Delivery. Elsevier Inc.; 2017. 619-638 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-46143-6/00020-8>

11. Yadav N, Lohani A. Dry Powder Inhalers : A Review. 2013;3(2):142–55.
12. Littringer EM, Dogru M, Schwarz E. Examining the influence of carrier lactose on the performance of dry powder inhaler (DPI) formulations : A case study. 2015;(February).
13. Rashid A, Elgied AA, Alhamhoom Y, Chan E, Rintoul L, Allahham A, et al. Excipient Interactions in Glucagon Dry Powder Inhaler Formulation for Pulmonary Delivery.
14. London C, Kaialy W, Martin GP, Ticehurst MD, Momin MN, Nokhodchi A. Engineered mannitol as potential carrier for enhanced DPI performance. 2004;2004.
15. Mönckedieck M, Kamplade J, Fakner P, Urbanetz NA, Walzel P, Steckel H, et al. Dry powder inhaler performance of spray dried mannitol with tailored surface morphologies as carrier and salbutamol sulphate. *Int J Pharm* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.055>
16. Adi H, Young PM, Chan H, Agus H, Traini D. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Co-spray-dried mannitol – ciprofloxacin dry powder inhaler formulation for cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;40(3):239–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2010.03.020>
17. Elbary AA, El-laithy HM, Tadros MI. Promising Ternary Dry Powder Inhaler Formulations of Cro- molyn Sodium: Formulation and In Vitro-In Vivo Evaluation. 2007;785–92.
18. Thesis D, The A. Trehalose physicochemical characteristics as a potential dry powder inhalation carrier for optimized aerosol generation Shahir Aziz. 2015;
19. Endo K, Amikawa S, Matsumoto A. Erythritol-based dry powder of glucagon for pulmonary administration. 2005;290:63–71.
20. Access O. *Sci Pharm Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule : A Review*. 2008;
21. Gilles A, William D, Nelson B, Boschini F, Tullio P De, Piel G, et al. Interest of cyclodextrins in spray-dried microparticles formulation for sustained pulmonary delivery of budesonide. *Elsevier BV* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015; Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.052>

22. Varshosaz J, Taymouri S, Hamishehkar H, Vatankhah R. Development of dry powder inhaler containing tadalafil-loaded PLGA nanoparticles. 2017;12(March):222–32.
23. Hassan MS, Lau R. Inhalation performance of pollen-shape carrier in dry powder formulation with different drug mixing ratios : Comparison with lactose carrier. 2010;386:6–14.
24. Manuel R, Cabral P. Development of chitosan-based microparticles for pulmonary drug delivery. 2013;
25. Huang Y, Huang Z, Zhang X, Zhao Z, Zhang X, Wang K, et al. Chitosan-based binary dry powder inhaler carrier with nanometer roughness for improving in vitro and in vivo aerosolization performance. Drug Delivery and Translational Research; 2018;
26. <https://www.copleyscientific.com/home/inhaler-testing/aerodynamic-particle-size/multistage-liquid-impinger-msli>
27. <https://www.mspcorp.com/pharmaceutical/next-generation-impactor-ngi-170/>